BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

60-155111

(43)Date of publication of application: 15.08.1985

(51)Int.CI.

A61K 9/06 A61K 31/19

(21)Application number: 58-197383

(71)Applicant: HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

(22)Date of filing:

20.10.1983

(72)Inventor: NAKAGAWA AKIRA

NAKAO TERUHITO MIYATA SATORU

YAMAGATA TETSUYA

(54) STABLE PHARMACEUTICAL FOR EXTERNAL USE CONTAINING "KETOPROFEN(R)"

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled pharmaceutical for external use, obtained by incorporating an ultraviolet light absorber and if necessary an antioxidant in a pharmaceutical for the external use containing "Ketoprofen", and capable of specifically and remarkably suppressing the photodecomposition of the "Ketoprofen".

CONSTITUTION: A pharmaceutical for external use obtained by incorporating 0.01W5wt%, preferably 0.1W1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, ultraviolet light absorber and if necessary 0.01W5wt%, preferably 0.05W 1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, antioxidant, e.g. ascorbic acid, stearic acid ester or tocopherol, in a pharmaceutical for the external use, e.g. an ointment, gel, fomentation or aerosol, containing 'Ketoprofen". A p- aminobenzoic acid derivative, anthranilic acid derivative, benzophenone derivative, salicylic acid derivative, amino acid based compound, etc. may be used as the ultraviolet light absorber, and the benzophenone derivative is particularly preferred.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

19日本国特許庁(JP)

① 特許出願公開

⑫ 公 開 特 許 公 報 (A)

昭60-155111

@Int_Cl_4

識別記号

庁内整理番号

❷公開 昭和60年(1985)8月15日

A 61 K 9/06

ABE

6742-4C 7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全34頁)

❷発明の名称 安定なケトプロフェン含有外用製剤

到特 顧 昭58-197383

晃

②出 顧 昭58(1983)10月20日

砂発明者 中 川

鳥栖市藤木町970番地の11

砂発明者 中尾 輝人

鳥栖市真木町字宮の前2102-19 鳥栖市西田町103番地

鳥栖市田代大官町838の4番地

切出 願 人 久光製薬株式会社

鳥栖市田代人官町408番地

明細書

- 1. 発明の名称
 - 安定なケトプロフェン含有外用製剤
- 2. 特許請求の範囲
 - 1. ケトプロフェンを含有する外用製剤に業外 線吸収剤を配合することを特徴とする安定な ケトプロフェン含有外用製剤。
- 2. ケトプロフェンを含有する外用製剤に業外 線吸収剤と抗酸化剤の両者を配合することを 特徴とする安定なケトプロフェン含有外用製 剤。
- 3. 紫外線吸収剤がローアミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、 住皮酸誘導体、ベンソスニムン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物からなる特許 請求の範囲第1項記載又は第2項記載のケト
- 4. 紫外線吸収剤がベンソフェノン誘導体である特許請求の範囲第1項記載又は第2項記載 のケトプロフェン含有外用製剤。

プロフェン合有外用製剤。

- 3. 発明の詳細な説明

本発明は安定なケトプロフェン含有外用製剤に係り、特にケトプロフェンを含有する外用製剤に 紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定な 外用製剤に関するものである。

更にはこれに加えて必要に応じ抗酸化剤を配合 することを特徴とする安定な外用製剤に関するも

阿尔基河黎的新疆里的阿尔

のである。

ケトプロフェンは優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、 経口剤、坐剤および注射剤等の製剤形態において 慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷ならびに 手術後の鎮痛消炎及びその他の各外科領域の炎症 性疾患等の治療に汎用されている棄物である。

しかし、前配した製剤形態においては、胃臓、肝、腎障害等の創作用の発現があり、維続的使用には問題を残している。そこで、軟育剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤等の外用製剤の開発研究が検討されているが、製剤自体の安定性及び、薬効成分であるケトプロフェンに対する安定性の検討はまだまだ十分なものではなく、満足しう、検討はまだまだ十分なものではなく、満足しうる安定な外用製剤の完成には至っていないのが現状である。

即ち、ケトプロフェンにおいてはその錠剤を日 光下に放置しても経時変化は少なく安定であるの に対し、外用の製剤形態では経時変化が激しく非 常に不安定であることが明らかである。尚、その 原因を本願発明者が検討したところ、ケトプロフェン自体が光に非常に不安定であり、錠剤の形態においては幾層にもコーティングされ、光の影響を受けにくいが、これに対して外用製剤は直接的、又は間接的に光の影響を受けやすい為であろうと、考察された。

又、ケトプロフェンはこの光の影響により、3 -エチルーベンソフェノン及び3-アセチルベン ソフェノンの二つの副生成物を生じることも明ら かとなった。

処で、この前記二つの副生成物は製剤の安定性、 使用感及び着色に対する影響が多大であり、又、 皮膚アレルギーの原因の一つに挙げられるもので ある。そこで本願発明者はケトプロフェン含有外 用製剤における上記の欠点を解消すべく鋭意研究 を重ね本願発明の安定な外用製剤を完成するに至ったものである。即ち、本願発明の目的は安定な ケトプロフェン含有外用製剤を提供することにある。

本願発明はベンゾフェノン誘導体に代表される

紫外線吸収剤並びに必要に応じ、抗酸化剤をケトプロフェン含有外用製剤に配合することにより、ケトプロフェンの光分解が特異的且つ顕著に抑制されるという新規知見に基づき完成されたものである。

扨、本願発明はケトプロフェンを含有する外用 製剤(例えば軟育剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布 剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点限剤、エア ゾール剤等を含む)に紫外線吸収剤、例えばpー アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、 サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノ ン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物及 びその他の紫外線吸収剤等々を配合することを特 徴とするものである。

更に詳細には、p-アミノ安息香酸誘導体としては、p-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸のエチル、プロピル、プチル、イソプチル、モノグリセリン等の各種エステル、p-ジメチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミル等のエステル、p-ジエチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミ

ル等のエステル、p - ジメチルアミノ安息香酸 2 - エチルヘキシルエステル、等を、又アントラニ ル酸誘導体としては、アントラニル酸のエステル 誘導体、その中でも特にアントラニル酸メンチル エステル等が挙げられる。サリチル酸誘導体とし ては、エステル誘導体が好ましく、その中でもサ リチル酸のメンチル、ホモメンチル、エチレング リコール、グリセリン、2-エチルヘキシル、ト リプチル、ポルニル、フェニル等の各エステル体 及びサリチル酸のトリエタノールアンモニウム塩 等を、桂皮酸誘導体としては、シノキサート**,** p ーメトキシ桂皮酸ジエタノールアミン、pーメト キシ桂皮酸2-エチルヘキシルエステル、p -ア セトアミド桂皮酸イソプロピルアステル等を、ベ ンソフェノン誘導体としては、2.2-ジヒドロキ シー4. 4-ジメトキシベンゾフェブン、2ーヒド ロキジー4ーメトキシベンゾフェノン,2-ヒド ロキシー4-n-オクトキシベンゾフェノン,2. 2'-ジヒドロキシー4-メトキシベンブフェノン. 2 -ヒドロキシー 4 - メトキシベンゾフェノン -

特開昭 60-155111(3)

5-スルホン酸、4-フェニルペンソフェノンー 2-カルポン酸-イソオクチルエステル、2-ヒ ドロキシベンゾフェノン、2.4 - ジヒドロキシベ ンプフェノン, 2, 2 - 4, 4 - テトラヒドロキシベ ンゾフェノン等が挙げられる。クマリン誘導体と、 しては、7-エチルアミノー4-メチルクマリン, 7.8-ジヒドロキシクマリン, 6.7-ジヒドロキ シクマリン、7-ヒドロキシクマリン、4-メチ ルー1ーヒドロキシクマリン等を、アミノ酸系化 合物としては、ウロカニン酸、トリプタミン誘導 体・グルタミン酸誘導体等を、又その他の紫外線 吸収剤としては、ベンゾトリアゾール誘導体、イ ミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、テトラゾ ール誘導体、ジオキサン誘導体、フラン誘導体、 ピロン誘導体、カンファー誘導体、核酸誘導体、 アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、シコニ ンあるいはビタミンB6 誘導体等々が挙げられる。 尚、配合される紫外線吸収剤としてはベンゾフ

ェノン誘導体が特に好ましい。 更に、本顧発明はケトプロフェンを含有する外 用製剤に前記した紫外線吸収剤に加えて、必要に 応じて抗酸化剤を配合することもできるものであ る。

高、抗酸化剤としては、例えばアルコルピン酸ステアリン酸エステル、アスコルピン酸ナトリウム、トコフェロール(例えばαートコフェロールのカートコフェロールのは体、と体、はと体))で、カートコフェロール等のは体、とかでは、カートコフェロール等のは体、というでは、カートコフェロールをはない。カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールでは、カー・ロールが多げられる。これに、カー・ロールが多いの光分解は一層にある。・非常に安定な外用製剤が得られるものである。

次に、配合量について述べる。紫外線吸収剤は 各外用製剤の全体量 1 0 0 重量 %に対して 0.0 1 ~ 5 重量 %、好ましくは 0.1 ~ 1 重量 %配合され

る。又、抗酸化剂は各外用製剂の全体量100種 量%に対して001~5重量%、好ましくは0.05 ~1重量%配合される。 一以上群迷した如く、本願発明はゲトプロフェン。 を有効成分として含有する外用製剤、例えば軟膏 剤、ゲル剤、クリーム剤、温布剤、貼付剤、坐剤、 リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等に前配した紫外線吸収剤、及び必要に応じ抗酸化剤を配合 することを特徴とするもので、これにより前配した本願発明の目的を達することができるものであ

一尚、ここで前述の外用製剤の各々について、本 顕発明の処方例を示す。

まず、軟膏剤について説明する。飲膏基剤は公 知あるいは通常使用されているものの中より選択 されるが、例えば、高級脂肪酸又はそれらのエス。 テル類(例:ミリスチン酸、パルミチン酸。ステ スリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸エステル。 パルミチン酸エステル。セパシン酸ジエチル。ラ カリン酸ヘキシル。イソオクタン酸セチル等)。 ロウ類(例:酸ロウ、ミツロウ、セレシン等)、 界面活性剤(例:ボリボキシエチ レンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例:ゼタツール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例:ジメチル・リシロキサン、ジー・カーン・カリコールコボリマー等)、炭化水素類(例:親水ワセリン、白色のモリン、精製ラノリン。流動パラフィン等)、水、吸収促進剤(例:炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン等)、保湿剤(例:グリコール、ツルビトール等)がら選択されることが好ましい。

以上の各基剤に築効成分であるケトブロフェンを配合し、更に本願発明の特徴である紫外線吸収 剤、又は必要に応じ抗酸化剤を過宜配合すること に張う、本顧発明の軟膏剤を得ることができるも のである。

次に、軟膏剤の製造例の一つを述べ参考に供す

The property of the following of the

A :

次に、ゲル剤について述べる。ゲル基剤は公知 あるいは通常使用される各種基剤から選択される が、例えば、低級アルコール(例:エタノール; イソプロピルアルコール等)、水、ゲル化剤(例

: カルポキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセ ルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチ ルセルロース, エチルセルロース, カルボキシメ チルセルロース。アルギン酸プロピレングリコー ルエステル等)、中和剤(例:トリエタノールア ミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリ ウム等)、界面活性剤(例:セスキオレイン酸ソ ルピタン、トリオレイン酸ソルピタン、モノオレ イン酸ソルピタン、モノステアリン酸ソルピタン、 モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポ リエチレングリコール、ポリオキシエチレンノニ ルフェニルエーテル。ポリオキシエチレンセチル エーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル 等)、吸収促進剤 (例:炭酸プロピレン,ジエチ ルセパケート,ジイソプロピルアジペート等)が 挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であるケト プロフェンを加え、そして紫外線吸収剤、又は必 要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願 発明のゲル剤を得ることができる.

ここでゲル剤の製造例の一つを示す。

(A) 水55重量%以下にゲル化剂0.5~5重量%を加えて膨潤させ、一方(B) ケトプロフェン0.5~10重量%及び紫外線吸収剂0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剂0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剂0.01~5重量%を溶解剂に溶解、もしくは懸濁し、更にこれをグリコール類40重量%以下と低級アルコール60重量%以下の混合物に溶解し、次いで(B)を(A)に加えて中和剤を添加し、p8が5~1になるよう調整することにより本願発明のゲル剤が得られる。

次に、クリーム剤について述べる。クリーム基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤類(例:ミリスチン酸エステル、バルミチン酸エステル、セパシン酸ジェチル、ラウリン酸ヘキシル・インオクタン酸セチル等)、低級アルコール(例(別・オクタン酸セチル等)、低級アルコール(例(別・ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等)、防腐剤(例:パラオキシ安息香酸エステル等)、防腐剤(例:パラオキシ安息香酸エス

テル)、吸収促進剤(例:炭酸プロピレン,ジエ チルセパケート。ジイソプロピルアジベート、ク ロタミトン等)が挙げられる。以上の各基剤に薬 効成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線 吸収額、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合する ことにより本願発明のクリーム剤を得ることがで きる。又、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有 するゲル状クリーム剤とする為には、上記のクリ ーム剤にゲル化剤(例:カルボキシビニル重合体、 ヒドロキシエチルセルロース,ヒドロキシブロピ ルセルロース,エチルセルロース,カルボキシメ チルセルロース等)、及び中和剤(例:トリエク ノールアミン、水酸化ナトリウム等)を加え、pK は4~8、好ましくは5~6.5に調整することに より本願発明のゲル状クリーム剤を得ることがで きる.

以下、ゲル状クリーム剤の製造側の一つを示す。 (A) ケトプロフェン0.5~10重量%、紫外線 吸収剤0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化 剤0.01~5重量%を高級脂肪酸エステル25重

特開昭60-155111(6)

量外以下と低級アルコール40重量外以下の混合物に溶解し、更に防腐剂0.5重量外以下、乳化剂5重量外以下を加える。一方、(B)水にゲル化剂0.5~5重量外を加えて影測させ、次いで(B)を(A)に加えてホモミキサーで均一に乳化させ、乳化後中和剤を添加し、pB値を4~8に調整すると本脚発明のゲル状クリーム剤が得られる。

プロピルアジペート等)、粘着付与剤 (例:ロジン、エステルガム、ポリプテン等) 等から選択された各基剤に乗効成分であるケトプロフェンを加え、更に繋外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明の混布剤を得ることができる。

次に、湿布剤の製造例の一つを示す。

ロピレン,塩化ビニル,シリコン加工概等から遺食選択される。

次に、貼付剤について述べる。貼付剤用基剤は 公知の高分子基剤 (例:メタアクリル酸エステル 類、アクリルニトリル、酢酸ピニル、プロピオン 酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合物である アクリル系組成物、シリコーン樹脂、ポリイソプ レンゴム、ポリイソブチレンゴム、天然ゴム、ア クリルゴム、スチレン-ブタジエン-スチレンブ ロック共重合体,スチレン-イソプレン-スチレ ンプロック共重合体等)、油脂又は高級脂肪酸(例:アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バー シック油、ラッカセイ油、オレイン酸、流動パラ フィン等)、粘着付与剤 (例:ロジン,ナジン変 性マレイン酸、水添ロジンエズテル等)から選択 され、当該基剤にその他の添加物(例:dl-カン フル、A-メントール、チモール、ノニル酸ワニ゛ リルアミド、トカガラシチンキ等)を加え、薬効 成分であるケトプロフェンを配合し、更に紫外線 吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合し、

次に、坐東について述べる。坐東用基剤は例えば、カカオ脂、水素添加ラッカセイ油、水素添加ヤシ油等の合成油脂性基剤、ポリエチレングリコール類、モノレン、ツウイン、ブルロニック等の水溶性基剤から選択され、当該基剤に東効成分であるケトプロフェン0.5~10重量%、紫外線吸収剤0.01~5重量%、更に必要に応じ抗酸化剤

· 学术等是形式的

特開昭G0-155111(6)

0.01~5重量%配合することにより、本願発明 のケトプロフェン含有坐棄製剤を得ることができる。

次に、リニメント剤について述べる。本願発明のリニメント剤はアルコール類(例:エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の1価のアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール等)10~70、重量%、水55重量%以下、脂肪酸エステル(例:アジピン酸、セパチン酸、ドリスチン酸の各種エステル等)60重量%以下、に薬効成分であるケトプロフェン0.5~10重量%を加え、更に紫外線吸収剤0.01~5重量%配合することにより本願発明のリニメント剤を得ることができる。

○尚、上記処方例及び製造例は単なる一例であり 当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニ メント剤は得ることができるものである。又、配 合組成においても公知のリニメント剤の薬効成分。 をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント剤を得ることができる。 尚、本願発明のリニメント剤において必要に応じpH調整の為の中和剤あるいはメチルセルロース、カルボキンビニルボリマー、ヒドロキシプロピルセルロース等の粘性付与剤を配合することもできる。

又、点眼剤及びエアゾール剤等においても、紫外線吸収剤 0.01~5 重量%、又は必要に応じ抗酸化剤 0.01~5 重量%を、配合することにより本願発明の点眼剤、エアゾール剤を得ることができる。

尚、これらの製造方法は従来公知の方法で十分であり、又配合組成は公知の製剤における薬効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を配合することにより本願発明の前配製剤を得ることができる。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェン 含有の外用製剤に、紫外線吸収剤及び必要に応じ て抗酸化剤を配合することを特徴とするものであ

るが、本願発明によると有効成分であるケトプロフェンの光分解を防止できるので下記のような効果を有するものである。

- 1. 光の影響によって発生する分解物が著しく 抑制される。
 - 2. 着色防止効果が顕著である。
- 3. かゆみ、かぶれ及びその他の皮膚アレルギー等の副作用が署しく緩和される。
 - 4. 皮膚吸収による皮膚毒性が低くなる。
 - 5. 光照射における皮膚損傷等の副作用が著し く認和される。
 - 6. 長期間保存しても製剤が安定に保たれ、変質することがなく、且つ使用感等が最初の 状態で常に保たれる。

扨、ここで本願発明に関連する従来技術について説明すると、ケトプロフェンを含有する外用製剤において紫外線吸収剤又は必要に応じて抗酸化剤を配合した例、又はそれを示唆した例は世界になく、安定化という目的の為にこれを配合したのは本願発明者が最初になし得たことである。

以下、前述した本願発明の効果をさらに説明する為、試験例を、又本願発明を更に具体的に説明する為、実施例を示す。

試験例1

2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0 重量%のゲル剤を実施例1に記載された方法で得た。これらのゲル剤をガラス板に薄く塗布したのち、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表1にしめす。

表 1

·	
ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存量
0 %2-ヒドロキシ - 4-メトキシベンゾ フェノン配合のゲル朝	2 3 %
0.1 % 2 ーヒドロキシ ー 4 ーメトキシベンソ フェノン配合のゲル剤	: · ·)
0.2%2-ヒドロキシ - 4-メトキシベンゾ フェノン配合のゲル剤	4 4 %
0.5 % 2 - ヒドロキジ - 4 - メトキンペンゾ フェノン配合のゲル剤	7 4 %
1.0 % 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾ フェノン配合のゲル剤	90%

試験例2

検述する実施例1のゲル剤と、実施例1に記載の方法と同様の方法で製造した2 - ヒドロキシー 4 - メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤を、各々透明のガラス容器に入れ日光にあて、 1日、3日、5日、7日間後の着色の度合を観察 した。その結果を表2に示す。

表 2

试料		2-ヒドロキシー4-
期間	実施例1のゲル剤	メトキシベンゾフェノン を配合していないゲル剤
18	変化なし	微黄色
3 B	変化なし	黄色
5 日	変化なし	黄色
78	微黄色	黄褐色

試験例3

#1 <u>\$</u>

3.40

人名弗勒 人名马

表 3

飲育剤の種類	ケトプロフェンの残存量(%)
シノキサート配合の軟膏剤	7 3 7 .
2. 2 - ジヒドロキシー 4 - メトキシベンゾフェノン配 合の軟膏剤	8 3
アントラニル酸メチル配合 の軟膏剤	6.3
2 ーヒドロキシー 4 ーメト キシベンブフェノン配合の 軟膏剤	8 7
pージメチルアもノ安息香酸 2 - エチルヘキシル配合の軟膏剤	6 4
2 -ヒドロキシー 4 - メト キシペンゾフェノン - 5 - スルホン酸配合の歓音剤	8.0
サリチル酸フェニル配合の 軟膏剤	6 (5)
2-ヒドロキシー4-メト キシペングラミノン及びェ ートコフェロール配合の軟 情剤	7 (V) 1 (9 5 (4)
繁外線吸収剂及び抗酸化剤 を全く配合していない軟膏 剤	5 1

実施例1

カルボキシビニルボリマー(ハイビス和光104:和光純東工業 時製)2部を精製水25部に膨ってせた。これに、エチルアルコール40部及びジイソプロピルアジベート2部にケトプロフェン3部及び2ービドロキシー4ーメトキシベンフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。更に、これにヒドロキシブロピルセルロース2部をプロピレングリコール15部に溶解したものを加え、全体が均一を精製水8部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮傷ゲル剤をえた。

実施例 2

カルボキシビニルボリマー (ハイビス和光104:和光純東工業瞬製) 1.5 部を精製水25.1 部に膨潤させた。これにエチルアルコール20部及び炭酸プロビレン10部にケドプロフェン1部及び2-ヒドロキシー4-メトキシベンソフェノン0.2 部を溶解した溶液を加え機伴した。さらにヒ

実施例 4

カルボキシビニルボリマー(ハイビス和光104:和光純東工業研製)2部を精製水21部に膨潤させた。これにエチルアルコール43部及びジイソプロピルアジペート3部にケトプロフェン2部及び2ーヒドロキシー4ーメトキシペンソフェノン0.5部、更にアートコフェロール1.0部を解した溶液を加え機拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース2部をプロピレングリコール16部に溶解したものを加え機拌後、ジイソプロパールアミン2.5部を精製水7部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 5

カルボキシピニルボリマー (ハイビス和光 1 0 4:和光純東工業四製) 2.5 部を精製水 1 8 部に 膨潤させた。これにエタノール 4 3 部及びクロタ ミトン 3 部にケトプロフェン 3 部及び 2 ーヒドロ キシー 4 ーメトキンペンゾフェノン 0.5 部を溶解 ドロキシプロビルセルロース 2 部をプロビレンク リコール 3 0 部に溶解したものを加えて攪拌した 後、トリエタノールアミン 0.2 部を精製水 1 0 部 に溶解したものを加え全体が均一なにるまで十分 攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例3

カルボキシビニルボリマー(ハイビス和光104:和光純薬工業時製)2.5 部を精製水21部に 彫濶させた。これにエチルアルコール40部及び ジイソプロビルアジベート3部にケトプロフェン 5 部及びベンゾレソルシノール1.0 部を溶解した 溶液を加え攪拌した。更にヒドロキシプロビルセ ルロース1部を1.3ープチレングリコール15部 に溶解したものを加えて攪拌した後、ジイソプロ に溶解したものを加えて攪拌した後、ジイソプロ のを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消 炎鎮痛ゲル剤を得た。

した溶液を加え機拌した。 更にヒドロキシプロピルセルロース 1 部を1.3 ープチレングリコール 1 5 部に溶解したものを加えて機拌した後、ジイソプロペノールアミン 3 部を精製水 1 0.8 部に溶解したものを加え、更にジプチルヒドロキシアニソール 0.2 部を加え全体が均一になるまで十分徴染して消炎値増ケル剤を得た。

実施例 6

カルボキシビニルボリマー(ハイビス和光104:和光純東工業時製)1部を精製水25部に膨潤させた。これにエタノール40部、プロピレングリコール10部及びケトプロフェン1部、更に2ーヒドロキシー4ーメトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。次にジイソプロパノールアミン1.1部を精製水22.4部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例?

カルボキシピニルボリマー(ハイピス和光104:和光純東工業機製)2.2部を精製水30部に 脳濶させた。これにエチルアルコール35部及び ジイソプロピルアジペート3部にケトプロフェン 3部、2-ヒドロキシー4-メトキシペンゾフェ ノン0.5部及びジブチルヒドロキシトルエン0.1 部を溶解した溶液を加え機拌した。

更に、これにヒドロキシブロビルセルロース 1 部をプロビレングリコール 1 3 部に溶解したもの を加え機拌した後、ジイソプロパノールアミン 3 部を精製水 9.2 部に溶解したものを加え、全体が 均一になるまで十分複拌して消化鎮痛ケル剤を得 た。

実施例8

ケトプロフェン 7 部をエタノール 5 2 部に溶解せしめ、その中に 2 ーヒドロキシー 4 ーメトキシーンソフェノン 1 部を加えた。次にジイソプロピルアジベート 4 0 部を加え、全体が均一になるよ

う十分に微拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 9

ケトプロフェン1部をエタノール38部に溶解し、その中に2-ヒドロキシー4-メトキシベンプフェノン0.5部、プロピレングリコール12部、メチルセルロース0.8部及びセバチン酸ジエチル2部を加え十分に優搾分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水45.1部に溶解した溶液を優搾しながら加え、全体が均一になるまで優搾して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例10

ケトプロフェン3部をエタノール40部に溶解し、その中にベンゾレゾルシノール1部、プチレングリコール10部、セバチン酸ジエチル2部、メチルセルロース0.8部を加え十分に攪拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水44.1部に溶解した溶液を攪拌して消炎鎮痛リニ

メント剤を得た。

実施例11

ゲトプロウェン2部をエタノール49部に溶解し、その中に2ーヒドロギシー4ーメトキシベングラェノン0.6部、アジピン酸ジイソプロピル30部、アートコフェロール工部及びヒドロキシプロピルセルロース1.5部を加えて獲拌分散させ、更に、これに水1.5.9部を加え、全体が均一になるまで提拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例12

ケトプロフェン0.5部、プロピレングリコール 10部、2ーヒドロキシー4ーメトキシベンソフ ェノン0.2部、モノラウリン酸ポリエチレングリ コール (10 B. 0.) 10部 シロタミトン0.5部 にアセトン20部、エチルアルコール20部を加 え等年プロフェンを溶解したのち、水10部を加 え、更にエタノールを加えて全量を100部とし、 消炎鎮痛リニメント列をえた。

実施例13

ケトプロフェン1 部、 2 ---ヒドロキシー 4 --メトキシベンソフェノン0.5 部、 r --トコフェロール1 部、クロタミトン1 部及びポリエチレングリコール 4 0 0 1 0 部にエタノール 5 0 部を加えてケトプロフェンを溶解したのち、水 5 部を加え、更にイソフロビルアルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例14.

ケトプロフェン2部、2.2-ジヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.7部、モノラウリン酸ポリエチレングリコール (10 B.0.) 15部、クロタミトン2部、アジピン酸ジイソプロピル4部に、8+アセチル化庶糖変性アルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例15

: ケトプロラェン1部、プロピレングリコール

特開昭60-155111(10)

1 0 部および 2 ーヒドロキシー 4 ーメトキシベン ソフェノン 0.5 部にエタノール 7 0 部を加えケト プロフェンを溶解したのち、水 5 部を加え、更に エタノールを加えて全量を 1 0 0 部とし、消炎額 痛リニメント剤を得た。

. 実施例 1 6

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4ーメトキシベンソフェノン0.5部、セバシン酸シエチル10部、鯨口ウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン81.45部、パラオキシ安息香酸プチル0.05部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。透明融解液となった後、ホモミキサーで全体、が均一になるよう混合した。その後慢拌しながら室温まで冷却して油性の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

夹施例17

ラケトプロフェン 3.部、 2 - ヒドロキシー 4 - メ トキシベンソフェノン1部、 r - トコフェロール

酸ブチル 0.05 部を混合した。以下、実施例 16 と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

.. -

実施例20

(A):ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンソフェノン0.5部、ステアリルアルコール4部、波動パラフィン4部、セタノール4部、白色ワセリン15部、ボリオキシエチレンセチルエーテル2部、パラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。

一方、(B):水68.8部を40~100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで概律混合し、乳化した。乳化後、よく復律しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例21

(A):ケトプロフェン3部、2.2'-ジヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン1部、ァートコ

1部、セバシン酸ジェチル10部、鯨ロウ5部、ボリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム4部、白色ワセリン75.95部、バラオキシ安息香酸プチル0.05部を混合した。以下、実施例16と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例18

ケトプロフェン1部、2.2-ジヒドロキシー4-メトキシベンソフェノン0.5部、ミリスチン酸イソプロピル10部、鯨ロウ4部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン82.5部を混合した。以下、実施例16と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例19

ケトプロフェン 5 郎、 2 - ヒドロキシー 4 - メトキシベンプフェノン - 5 - スルホン酸 1 部、セバシン酸ジエチル 1 0 部、鯨ロウ 5 部、ボリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム 5 郎、白色ワセリン 7 3.9 5 郎、パラオキシ安息香

フェロール1部、セトステアリルアルコール10部、流動パラフィン5部、白色ワセリン10部、ポリオキシエチレンラウリルエーテル2.5部、パラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。

一方、(B):水67.3 部を40~100 でに 保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサ 一で全体が均一になるまで提拌混合し、乳化した。 乳化後、よく提拌しながら室温まで冷却して乳剤 性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例22

(A):ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸
0.8部、セタノール4部、ステアリルアルコール
4部、白色ワセリン15部、流動パラフィン4部、ボリオキシエチレンセチルエーテル2部、パラオキン安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱酸解して40~100℃に保った。

一方、(B):水65節を40~100℃に保

特開昭60-155111(11)

ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。 乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤 性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例23

(A):ケトプロフェン1部、シノキサート0.8 部、ジーtertープチルヒドロキシトルエン0.5部、セタノール4部、白色ワセリン10部、流動パラフィン7部、ポリオキシエチレンオレイルエーテル2部、パラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱酸解して40~100℃に保った。

一方、(B):水69.5部を40~100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで微搾混合し、乳化する。乳化後、よく微搾しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例24

カルボキシビニルボリマー (カーボボール 9 4

ー4ーメトキシベンソフェノン 0.2 部及びァートコフェロール 0.5 部を混合し、ボリオキシエチレン 1 部を溶解した後、更に、ボリオキシエチレンセチルエーテル (ニッコールBCー20TX) 2 部、炭酸プロピレン 1 0 部、バラオキシ安息香酸メチル 0.2 部を形置させたカルボリマーに添加し、ホモミキサーで均一を水化した。乳化後、水酸化ナトリウム 0.1 部を溶解したものを添加し、全体が均一に水 1 化 部に溶解したものを添加し、全体が均一に次 3 で十分に複字して消炎鎮強クリーム刺を得た。

実施例26

ケトプロフェン1部をグリセリン5部に整備し、カルボキシピニルボリマー (カーボボール940 (グッドリッチケミカル社製)) 1部、精製水92.1部を加えて機律、影響させた後、ジイソプロペノールアミン0.4部を加えてゲル化させた。これに中値脂肪酸トリグリセライド (ODO 、日清製油社製) 3部及び2-ヒドロキシー4-ナ

0(グッドリッチケミカル社製))1部を水65 部に膨潤させた。一方、ミリスチン酸イソプロピル10部とエタノール5部及び2ーヒドロキシー4ーメトキシベンソフェノン0.8部を混合し、これにケトプロフェン3部を溶解した後、更に、ポリエチレングリコールモノステレート(ニッコールMYSー40(日光ケミカルズ社製))1 1 部、パラオキシ安息香酸メチル0.2 部を混合したポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド3部を水10部に溶解したものを添加し、全体が均一になまるで十分に慢神して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例25

カルボキシピニルボリマー (ハイピス和光10 4 (和光純菓工業製)) 1部を水5.5部に膨潤させた。一方、パルミチン酸イソプロピル10部、セパシン酸ジエチル10部、2/2-ジヒドロキシ

4, 1

トキシベンソフェノン 0.5 部を添加混合して、消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例27

(A):ケトプロフェン1部に 50~80でに加温して溶解した。これにステアリン酸5部、セタノール5部、波動パラフィン 15部、白色ワセリン3部、ボリオキシエチレンソルビタンモノステアレート2部、ソルビタンモノステアレート2部、フルビタンモフロビル0.05部を加え、これを水谷上で約50~80でに加温し、混合した。

CB AND STREET

特開昭60-155111(12)

実施例 2.8

(A):グリセリンモノステアレート20部、ポリオキシエチレングリセリルモノオレエート4部を混合し、50~70℃に保ちながらかきませ、これにケトプロフェン5部、ブチルハイドロキシアニソール0.02部及び2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン1部を加えよく混合した。

一方、(B):精製水60.83 部にパラオキシ 安息香酸メチル0.15 部を溶解し、グリセリン7 部を加えた。(B)に(A)の油層を少しずつ加 え、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮 痛クリーム剤を得た。

実施例29

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.5部、イソプロピルミリステード10部に容解し、更にエタノール5部、カルボキシピニルボリマー1.5部を精製水50部に影濶したもの及びボリオキシエチレン(5.5)モノステアレート1.部を精製水10部に溶解した

ものを添加して均一になるまで十分攪拌した。その後、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド3部を精製水10部に溶解したもの、及び精製水8部を加え、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮縮クリーム剤を得た。

実施例3.0

(A):ゼラチン5部、ソルビトール10部、カオリン7部、精製水44部を混合機内に入れ、約50~60℃にで溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセリン25部、ポリアクリル酸ソーダ3部、カルボキシメチルセルロース3.5部の分散液を投入し、機袢混合し均一な練合物を得た。

(B):水浴上にてクロタミトン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンソフェノン0.5部及びケトプロフェン1部を加温混合攪拌し、均一な溶解液を得た。次に(A)に(B)を投入、攪拌し均一な練合物を得た。これを展延機を用いて厚さ2mに堕布、この後ポリプロピレンフィルムに侵

い、所望の大きさに切断して、消炎鎮痛湿布剤を 得た。

実施例31

精製水 4 6.5 部、ゼラチン8 部、ケイ酸アルミニウム 1 0 部、ボリビニルアルコール 3.5 部を混合機内に入れ、約50~60℃にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセリン 2 5 部、カルボキシメチルセルロース 3 部の分散液を投入、微搾混合し、均一なな合物にケトプロフェン 3 部、2 - ヒドロキシー4ーメトキシベングフェノン 1 部を投入、微搾混合し、均一な線合物を得た。これを展延機を用いて厚さ 1 maに塗布、この後ボリエチレンフィルムにて寝い、所望の大きさに切断して消炎鎮痛混布剤を得た。

実施例32

(1)ケトプロフェン 1 部 (2)ゼラチン 6 部

(3) ポリビニールアルコール			1	部	
(4)ホリアクリル酸ナトリウム	4		3	部	
(6)カルポキシピニルポリマー			5	部	
(6) 2 - ヒドロキシー 4 -				٠	
メトキシベンゾフェノン			0.	5 部	
のグリセリン		4	4.	5 部	
(8) 水		4	0	部	
合 計	1	0	0	部	

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消化鎮痛混布剤を得た。

実施例33

(1)ケトプロフェン	, 2	餅
(2)ポリアクリル酢	t 4	部
(3)硫酸アルミニカ	1	部
(4) グリセリン	2 4	舒
(6) ゼラチソ	4	æs

特開昭60-155111(13)

(6) 2. 2 - ジヒドロキシー4-

゛メト	キシー	マソ	フェノ	y ·			1`	翻
の水		٠.			<u>.</u> .	- 3 : 5	4. 5	部
	合	計				1 0	0	部

上記各成分を実施例30及び31に配載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鏡霜湿布剤を得た。

実施例34

会 計	1	0	0	部
仍水		1	3	部
メトキシベンゾフェノン			2	翻
(6) 2 ーヒドロキシー 4 ー			٠.	
(5)ケトプロフェン			5	部
(4)プロピレングリコール			8	部
(3) ツウイーン80		. 7	0.	部
(2)トリエタノールアミン	•		1	· #
(1)ポリアクリル酸ナトリウム			1	暗

(2) ベンジルアルコール	1	部
(3)ポリソルベート80	2	₽B
(4) 2 ーヒドロキシー 4 ー	+ +	2
メトキシベンゾフェノン	0. 5	部
65酸化亜鉛	8	部
(6)ポリエチレングリコール400	. 3 _	部
のゼラチン	3	部
(8)ポリアクリル酸ナトリウム	1.	部
(9)ソルビット液(70%) 1	- 5	部
ログリセリン 1	0	鄒
(ロ)カルポキシビニルポリマー	1	部
付カルボキシメチルセルロース		
ロナトリウム	2	鄒
(4)精製水 5	. 3 🗀	部
A 31 1.0		ĎR.

主記各成分を実施例30及び31に配載と同様 な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消 後額痛温布剤を得た。

実施例35

炎雄塩温布剤を得た。

(1)ケトプロフェン			0.	5 翻
(2)ハッカ油			3	部
(3) 2, 2 - ジヒドロキシー 4 ー	•			
メトキシベングフェノン			0.	5 部
4)サリチル酸グリコール			3	鄒
(5) カオリン		5	2	點
(6) グリセリン		4	0	器
合計	1	0	0	88

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎額瘤混布剤を得た。

実施例36

I) ·	7	トブ	フ	.	ン	1	1	睏

実施例3:7

ポリエチレングリコールモノステアレート 2.3 5 部、さらしミツロウ 7 部に中額脂肪酸トリグリセリド 8.5.1 5 部を加え、約60~70でに加温し溶解混合した。これにケトプロフェン 5 部、2 ーヒドロキシー 4 ーメトキシベンブフェノン 0.5 部を加え、更に 75~85でまで加温し、 提神しながら完全に溶解させた。溶解後、 直ちに 40で前後に急冷し、同温度に保ちながら脱泡した後、ソフトゼラチンカブセル充塡機を用いてカブセル充塡機を用いてカブセル充塡機を用いてカブセル充塡機を用いてカブセル充塡して、消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例38

ポリエチレングリコール 4 0 0 5 部、 さらし ミツロウ 8 部、ソルビタンセスキオレエート 2.85 部に中鎮脂肪酸トリグリセリド 7 8 部を加え、約 6 0 ~ 7 0 でに加温し、溶解混合した。これにケ トプロフェン 3 部、 2 ーヒドロキシー 4 ーメトキ シベンゾフェノン 0.5 部、ジブチルヒドロキシト ルエン 0.0 1 部を加え、更に 7 5 ~ 8 5 でまで加

特開昭60-155111(14)

・温し、提拌しながら完全溶解させた。以下、実施 例32に記載と同様な方法で消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例39

カンフル4.5 部、メントール4 部、ケトプロフェン3 部、2 ーヒドロキシー4 ーメトキシベングフェノン1 部をエクノール3 2.5 部に溶解し、これに水2 6 部を加えたものをエアゾール容器に充城し、次いでクルク 4 部を加えた原液を調製し、噴射剤としてジメチルエーテル1 3 部と液化石油ガス1 2 部との混合物を圧入したのち、ステム孔径0.4 m ゆのバルブを装着し、次いで孔径0.4 m ゆのメカニカルブレークアップ付のボタンを装着して消炎銃痛エアゾール剤を得た。

実施例40

カンフル4.5 部、ジフェンヒドラミン0.4 部、 メントール4.5 部、ケトプロフェン1.部、2 ーヒ ドロキシー4 - メトキシベンゾフェノン0.5 部及

ホウ酸	1.6 🏗
水ウ砂	通量
2ーヒドロキシー4ー	
メトキシベンゾフェノン	0.1 部
<u>** </u>	残量
全量	100 部

上記各成分を均一になるまで機伴し、pH7.4の 消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 4 3

ケトプロフェンナトリウ	4	0.	5	部
2 - ヒドロキシー4-				
メトキシベンゾフェノン				
アルギニン	•	0.	1	部
1 N 塩酸	-	0.	3	2 部
水			景	<u>· </u>
全量	• 1	0 0		部

上記各成分を均一になるまで攪拌して、pH7.4

びェートコフェロール1部をエタノール1部30.1 部に溶解し、これに水24部をかわえたものをエアゾール容器に充塡し、次いでジメチルエーテル 25部と液化石油ガス9部との混合物を圧入した。 以下、実施例34に記載と同様な方法で消炎鎮痛 エアゾール剤を得た。

実施例41

ケトプロフェン				0.	1		部
2 -ヒドロキシー(1 –					٠	
メトキシベンゾフェ	12			0.	0	5	æk
白色ワセリン			1	0			部
流動パラフィン			8	9.	8	5	部
	全量	1	0	0			部

上記各成分を均一になるまで攪拌して、消炎鎮 痛点眼剤を得た。

実施例42

ケトプロフェジ

0.5 部

の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例4.4

スチレン-イソプレン-スチレンテレプロック 共重合体 (カリフレックスTR1107. シェル 化学社製) 12部、スチレン-イソプレンースチ レンラジアルテレプロック共重合体(ソルプレン μ18.フィリップス・ペトロリアム社製)8部, 水添ロジンエステル (エステルガムH, 荒川化学 盟) 12部. ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキ ード2号-N, 荒川化学製) 3部, 流動パラフィ ン (クリストール355, エッソスタンダード石 油製) 57.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この 溶解物 (約150℃) を約120℃まで冷却した 後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4 - メトキシベンゾフェノン2.5 部を添加、混合し て均一なものとした。これを展延機を用いて不織 布上に厚さ約50μに展延した後、離型処理を施 した劍雕紙で覆い所望の大きさに切断して消炎鎮 痛貼付薬を得た。

爽施例45

スチレン-イソプレン-スチレンテレブロック 共重合体(カリフレックスTR1107. シェル 化学社製) 22.5部、流動パラフィン (和光純薬 製) 4 3 5 部、水添ロジンエステル (エステルガ ムH, 荒川化学製) 2 8 部を窒素ガス気流中で溶 解し、この溶解物(約150℃)を約120℃ま で冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒド ロキシー4ーメトキシベンソフェノン1部を添加、 混合して均一なものとした。これを展延機を用い で非起毛の布の支持体上に厚さ約50 µ に展延し た後、ポリエチレンフィルムで侵い所望の大きさ に切断し消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 4 6

スチレン-イソプレン-スチレンテレプロック 共重合体(カリフレックスTR1107, シェル 化学社製)20部、流動パラフィン(クリストー ル355、エッソスタンダード社製) 4.0部、水 添口ジンエステル(エステルガムH, 荒川化学製)

キシベンソフェノン 1.5 部及びァートコフェロー ル2部を添加、混合して均一なものとした。これ を展延機を用いて雕型紙上に厚さ50μに展延、 冷却後、厚さ60μのポリエチレンフィルム上に 転写し、所望の大きさに切断して消炎鎮療貼付薬 を得た。

実施例48

スチレゾーイソプレンースチレンラジアルテレ ブロック共重合体 (ソルプレン4.18. フィリッ アス・ペトロリアム社製) 28.5 部。流動パラフ ィン (クリストール3.5.5) エッソスタンダード 石油社製) 38.5部、水添ロジンエステル (エス テルガムH、荒川化学製) 23部, ロジン変性マ レイン酸樹脂(マルキーF2号-N. 荒川化学製) 6部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物 (約 150℃)を約120℃に冷却した後、ケトプロ フェン4部、2-ヒドロキシー4-メトキシベン ソフェノン1 部を抵加、混合して約一なものとし た。これを展延機を用いて不機布上に厚さ約50 福州 化二硫酸

12部、ロジン変性マレイン酸樹脂(マルチード 2号-N. 荒川化学製) 18部を窒素ガス気流中 で溶解し、この溶解物(約150で)を約1.2.0 でに冷却した後、ケトプロフェン5部、2-ヒド ロキシー4ーメトキシベンソフェノン1部及びァ ートコフェロール4部を添加、混合して均一なも のとした。これを展延機を用いてスフ上に厚さ約 90μに展延した後、離型処理を施したポリプロ ピレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消 炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例47

スチレン-イソプレン-スチレンテレプロック 共重合体(カリフレックスTR1101.シェル 化学社製)22部、流動パラフィン(クリストー ・ル355、エッソスタンダード社製) 4.2部。水 添ロジンエステル。(エステルガムH, 荒川化学製) 27.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物 (約150℃) を約120℃に冷却した後、ケトー プロフェン5部、2.2-ジヒドロキシー4ーメト

#に展延した後、ポリプロピレンフィルムで覆い 所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。 野球工工 3. 機能性的膨胀大力等數學所有工具是數 **実施例19**

スチレンーイソプレンースチレンラジアルテレ プロック共重合体(ソルプレン418.フィリッ プス・ペトロリアム社製)25郎,スチレンープ タジエシースチレンラジアルテレブロック共重合 体 (ソルプサンエー431, 旭化成社製) 2部, 漫画パラフィン(クリストール)の、エッソスタ シダード石猫社製 51.5部、永添ロジンエステ ル (エステルガム H, 荒川化学製) 1 8.5 部. ロ ジン変性マレイン酸樹脂 (マルキード2号-N. 荒川化学製) 11部を窒素ガス気流中で溶解し、 この溶解物 (約150℃) を約120℃に冷却し た後、ケトプロフェン1部。 2-ヒドロキシー4 と対象を対象的とことと、原理性は3 エメトキシベングフェノン=5-スルホン酸1部 - 選続: を展加、混合して均一なものとした。これを展延 機を用いて起毛布上に厚さ約90μに展延した後、 ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断

して消炎鎮痛貼付薬を得た。

スチレン・イソプレン・スチレンラジアルテレ ブロック共重合体 (ソルアレン418, フィリッ プス・ペトロリアム社製) 16部, スチレンープ - タジエンースチレンラジアルテレブロック共重合 体(ソルプサンT-4-14, 日本エラストマー社 「製) 1.5部、流動パラフィン (クリストール70. エッソスタンダード石油社製) 5 1.5.部、ロジン 変性マレイン酸樹脂 (マルキード2号ーN, 荒川 化学製) 26.5 部を窒素ガス気流中で溶解し、こ · の溶解物 (約150℃) を約120℃に冷却した 後、ケトプロフェン3部、2ーヒドロキシ=4-メトキシベンソブェノン 1. 5 郎、 1 ーメントール 16.5部、dl-カンフル5部を添加、混合して均 一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の 上に厚さ約1mに展延した後、表面をセロファン ブィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛 貼付棄を得た。

水香ワジンエステル(エステルガムサ、荒川化学 製) 16.5 部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶 解物 (約150℃) を約120℃まで冷却した後、 ハッカ油3部、ケトプロフェン2部、2-ヒドロ キシー4~メトキシベンソフェノン1部,1~ト コフェロール 3 部。 L ーメントール 3 部。 dlーカ ンフル1部、チモール0.5部を添加、混合して均 一なものとした。これを展延機を用いて25μポ リエステルフィルム上に塗布した。その後雕型処 理した剝離紙で覆い所望の大きさに切って消炎鎮 痛貼付棄を得た。

特許出關人



実施例51

スチレン-イソプレン-スチレンラジアルテレ ブロック共重合体(ソルプレン 4°1、8 . フィリッ プス・ペトロリアム社製)21郎、流動パラフィ ン (和光純楽製) 5 0 部. ロジン変性マレイン酸 樹脂 (マルキード2号-N. 荒川化学製) 20部。 水添ロジンエステル(エステルガムH.荒川化学 製)2部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物 (約150℃) を約120℃に冷却した後、ケト プロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシ ベンソフェノン3部、トウガラシエキス 4.5 部を 添加、混合して均一なものとした。これを展延機 を用いて起毛布の上に厚さ約1.㎜に展延した後、 表面をポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさ に切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例52

スチレン・イソプレンニスチレンテレブロック 共重合体(ガリフレックスTR-1107. シェ ル化学社製)35部、流動パラフィン(クリスト

手統補正警(自発)

昭和:60年 1月15日

特許庁長官

1. 事件の表示 昭和58年 特許顯第197383号

2. 発明の名称 安定なケトプロフェン含有外用製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

佐賀県鳥栖市田代大官町 408 番地 (⑦ 841) ヒサミツセイヤク 住所

名称 代患者

☆ 09428-3-2101

山川秀殿) (連絡先

補正命令の日付

自発

補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の概

6. 補正の内容 別紙の通り



特開昭 60-155111 (17)

明和書

1. 発明の名称

安定なケトプロフェン含有外用製剤

- 2. 特許請求の範囲
 - 1. ケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外 線吸収剤を配合することを特徴とする安定な ケトプロフェン含有外用製剤。
 - 2. ケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外 線吸収剤と抗酸化剤の両者を配合することを 特徴とする安定なケトプロフェン含有外用製 剤
 - 3. 紫外線吸収剤がp-アミノ安息香酸誘導体、 アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、 桂皮酸誘導体、ベンプフェノン誘導体、クマ リン誘導体、アミノ酸系化合物からなる特許 請求の範囲第1項記載又は第2項記載のケト プロフェン合有外用製剤。
 - 4. 紫外線吸収剂がベンゾフェノン誘導体である る特許請求の範囲第1項記載又は第2項記載 のケトプロフェン含有外用製剤。

5. ベンソフェノン誘導体が2. 2 ージヒドロキシー4. 4 ージメドキシベンソフェノン、2 ーヒドロキシー4 ーメトキシベンソフェノン、2 ーヒドロキシー4 ー ハーオクトキシベンソフェノン、2 ーヒドロキシー4 ーメトキシベンゾフェノン、2 ーヒドロキシー4 ーメトキシベンゾフェノンー5 ースルホン酸ーインオクチルエステル、2 ーヒドロキシベンフェノン、2. 4 ージヒドロキシベンフェノン、2. 2 ー4. 4 ーテトラヒドロキシベンフェノン、5. 4 ーデトラヒドロキシベンフェノン、6. 5 年前求の範囲第3項別・4 項配載のケトプロフェン含有外用製剤・

3. 発明の詳細な説明

本発明は安定なケトプロフェン含有外用製剤に 係り、特にケトプロフェンを含有する外用製剤に 紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定な 外用製剤に関するものである。

更にはこれに加えて必要に応じ抗酸化剤を配合 することを特徴とする安定な外用製剤に関するも

のである.

ケトプロフェンは優れた抗炎症作用および鎮痛 作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、 経口剤、坐剤および注射剤等の製剤形態において 慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷ならびに 手術後の鎮痛消炎及びその他の各外科領域の炎症 性疾患等の治療に汎用されている薬物である。

しかし、前記した製剤形態においては、胃腸、肝、腎障害等の制作用の発現があり、継続的使用には問題を残している。そこで、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤等の外用製剤の開発研究が検討されているが、製剤自体の安定性及び乗効成分であるケトプロフェンに対する安定性の検討はまだまだ十分なものではなく、満足しうる安定な外用製剤の完成には至っていないのが現状である。

即ち、ケトプロフェンにおいてはその錠剤を日 光下に放置しても経時変化は少なく安定であるの に対し、外用の製剤形態では経時変化が激しく非 常に不安定であることが明らかである。 尚、その 原因を本願発明者が検討したところ、ケトプロフェン自体が光に非常に不安定であり、錠剤の形態においては機層にもゴーティングされ、光の影響を受けにくいが、これに対して外用製剤は直接的、又は間接的に光の影響を受けやすい為であろうと考察された。

又、ケトプロフェンはこの光の影響により、3 -エチルーベンソフェノン及び3-アセチルベン ソフェノンの二つの副生成物を生じることも明ら かとなった。

処で、この前記二つの副生成物は製剤の安定性、 使用感及び着色に対する影響が多大であり、又 皮膚アレルギーの原因の一つに挙げられるもので ある。ぞこで本願発明者はケトプロフェン含有外 用製剤における上記の欠点を解消すべく鋭意研究 を重ね本願発明が安定な外用製剤を完成するに至ったものである。即ち、本願発明の目的は安定な ケトプロフェン含有外用製剤を提供することにあ

*本職発明はベンゾフェノン誘導体に代表される

The Company of the Common of t

特開昭60-155111 (18)

案外線吸収剤並びに必要に応じ、抗酸化剤をケトプロフェン含有外用製剤に配合することにより、ケトプロフェンの光分解が特異的且つ顕著に抑制されるという新規知見に基づき完成されたものである。

Park Carlotte Control

切、本願発明はケトプロフェンを含有する外用 製剤 (例えば飲育剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布 剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エア ソール剤等を含む) に紫外線吸収剤、例えばロー アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、 サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンソフェノ ン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物及 びその他の紫外線吸収剤等々を配合することを特 徴とするものである。

更に詳細には、pーアミノ安息香酸誘導体としては、pーアミノ安息香酸、pーアミノ安息香酸のエチル、プロビル、ブチル、イソブチル、モノグリセリン等の各種エステル、pージメチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミル等のエステル、pージエチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミ

ル等のエステル、p-ジメチルアミノ安良香酸 2 - エチルヘキシルエステル、等を、又アントラニ ル酸誘導体としては、アントラニル酸のエステル 誘導体、その中でも特にアントラニル酸メンチル エステル等が挙げられる。サリチル酸誘導体とし ては、エステル誘導体が好ましく、その中でもサ リチル酸のメンチル、ホモメンチル、エチレング リコール, グリセリン, 2-エチルヘキシル, ト リプチル、ポルニル、フェニル等の各エステル体 及びサリチル酸のトリエタノールアンモニウム塩 等を、桂皮酸誘導体としては、シノキサート、p - メトキシ桂皮酸ジエタノールアミン。p - メト キシ桂皮酸 2 - エチルヘキシルエステル、p - ア セトアミド桂皮酸イソプロピルエステル等を、ベ ンゾフェノン誘導体としては、2.2-ジヒドロキ シー4.4-ジメトキシベンソフェノン、2-ヒド ロキシー 4 - メトキシベンソフェノン、2 - ヒド ロキシー4-n-オグトキシベンソフェノン、2. 2-ジヒドロキシー4-メトキシベンプフェノン、 2-ヒドロキシー4-メトキシベングフェノン-

-5-スルホン酸。 4-フェニルペンゾフェノンー `2ーガルボン酸デイツオクチルエステル。2ーヒ ドロキシベンゾフェノン、2.4 ージヒドロキシベ ンゾフェソン、2.2-4.4-テトラヒドロキシベ ンゾフェノン等が挙げられる。クマリン誘導体と しては、1-エチルアミノー4-メチルクマリン。 7.8-ジヒドロキシクマリン、6.7-ジヒドロキ シクマリン、7-ヒドロキシクマリン、4-メチ ルー1-ヒドロキシクマリン等を、アミノ酸系化 合物としては、カロカニン酸、トリプタミ:ン誘導 体、グルタミン酸誘導体等を、又その他の紫外線 吸収剤としては、ベンゾトリアゾール誘導体。イ ミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、テトラゾ ール誘導体,ジオキサン誘導体,フラン誘導体, ピロン誘導体、カンファー誘導体、核酸誘導体、 アラントイン誘導体。ニコチン酸誘導体、シコニ ンあるいはピタミンB。誘導体等々が挙げられる。 尚、配合される紫外線吸収剤としてはベンゾフ ェノン誘導体が特に好ましい。

更に、本願発明はケトプロフェンを含有する外

用製剤に前記した紫外線吸収剤に加えて、必要に 応じて抗酸化剤を配合することもできるものであ る。

次に、配合量について述べる。 紫外線吸収剤は 各外用製剤の全体量 1 0 0 重量%に対して 0.0 1 ~ 5 重量%、好ましくは 0.1 ~ 1 重量%配合され る。又、抗酸化剂は各外用製剤の全体量 1 0 0 重 量%に対して 0.0 1 ~ 5 重量%、好ましくは 0.05 ~ 1 重量%配合される。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェンを有効成分として含有する外用製剤、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等に前記した繁外線吸収剤、及び必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とするもので、これにより前記した本願発明の目的を達することができるものである。

尚、ここで前述の外用製剤の各々について、本 願発明の処方例を示す。

まず、飲育剤について説明する。飲育基剤は公 知あるいは通常使用されているものの中より選択 されるが、例えば、高級脂肪酸又はそれらのエス テル類(例:アジピン酸、ミリスチン酸、パルミ チン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸 エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸 エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸へキ

シル、イソオクタン酸セチル等),ロウ頻(例: 鮑ロウ、ミツロウ、セレシン等),界面活性剤(例:ポリオ牛シエチレンアルキルエーテルリン酸 エステル等),髙級アルコール(例:セタノール. ステアリルアルコール、セトステアリルアルコー ル等)、シリコン油(例:ジメチルポリシロキサ ン、メチルフェニルポリシロキサン、グリコール メチルポリシロキサン,シリコーングリコールコ 米リマー等)、 炭化水素類 (例:親水ワセリン. 白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラブィン等) ,水、吸収促進剤 (例:炭酸プロピレン、ジイ ソプロピルアジベート、クロタミトン、エイゾン® 等),保湿剤(例:グリセリン,プロピレングリ コール、ブチレングリコール、ツルビトール等)、 かぶれ防止剤、その他の添加物(例:サリチル酸、 サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、L-メントール、カンフル、ハッカ油等)から選択さ れることが好ましい。

以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェン を配合し、更に本願発明の特徴である繁外線吸収

対、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより、本願発明の軟膏剤を得ることができるものである。

次に、軟膏剤の製造例の一つを述べ参考に供す ス

次に、ゲル剤について述べる。ゲル基剤は公知 あるいは通常使用される各種基剤から選択される が、例えば、低級アルコール(例:エタノール、 イソプロピルアルコール等)、水、ゲル化剤(例 :カルボキシピニル重合体、ヒドロキシエチルセ ルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチ ルセルロース,エチルセルロース,カルボキシメ チルセルロース,アルギン酸プロピレングリコー ルエステル等)、中和剤(例:トリエタノールア ミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリ ウム等)、界面活性剤(例:セスキオレイン酸ソ ルピタン、トリオレイン酸ソルピタン、モノオレ イン酸ソルビタン,モノステアリン酸ソルビタン。 た。 モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポ 「前に「大阪、魔」なり、 リエチレングリコール、ポリオキシエチレンノニ 「一」、「一種なり有々」「「「「「・ハーエル」 が、 ルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンセチル エーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル 別すり、Vertill (例: 炭酸プロピレン、ジェチ Automatic test でい、いかがから、これがあった。ルセパケート、タイソプロピルアジベート、クロリングは、1942年度が12年度が1942年度では、1942年度では、アロピレングリコール等

ELECTRONICA PROPERTY OF THE PR

択されるが、例えば髙級脂肪酸エステル類(例:

ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル。

セパシン酸ジエチル,ラウリン酸ヘキシル,イソ

オクタン酸セチル等)、低級アルコール(例:エ

タノール,イソブロパノール等)、炭水化物(例

:流動パラフィン、スクワラン等)、多価アルコ

ール (例:プロピレングリコール。1.3ープチレ

ングリコール等)、髙級アルコール(例:2-へ

キシルデカノール,セタノール,2-オクチルド

デカノール等)、乳化剤(例:ポリオキシエチレ ンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリ

エチレングリコール脂肪酸エステル等)、防腐剤

(例:パラオキシ安息香酸エステル) 、吸収促進

剤 (例:炭酸プロピレン、ジエチルセパケート。

ジイソプロピルアジベート, クロタミトン, エイ

ゾン[®]等)、かぶれ防止剤、その他の添加物(例

:サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グ

リコール、 lーメントール、カンフル、ハッカ油 等) が挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であ

るケトブロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又

)、かぶれ防止剤、その他の添加物(例:サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、 ℓ-メントール、カンフル、ハッカ油等)が挙げられる。以上の各基剤に乗効成分であるケトプロフェンを加え、そして紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のゲル剤を得ることができる。

ここでゲル剤の製造例の一つを示す。

(A) 水 5 5 重量 %以下にゲル化剤 0.5 ~ 5 重量 %を加えて膨潤させ、一方 (B) ケトプロフェン 0.1~1 0 重量 %及び 紫外線吸収剤 0.01~5 重量 %、又は必要に応じ抗酸化剤 0.01~5 重量 %を溶解剤に溶解、もしくは整穏し、更にこれをグリコール類 4 0 重量 %以下と低級アルコール 6 0 重量 %以下の混合物に溶解し、次いで (B) を (A) に加えて中和剤を添加し、pHが 4~7 になるよう 調整することにより本願発明のゲル剤が得られる。

次に、クリーム剤について述べる。クリーム基 一剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選

は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより、本願発明のクリーム剤を得ることができるがルカクリーム剤とがル剤の中間の性質を有するがル状クリーム剤とする為には、上記のクリーム剤には、上記のクリーム剤には、上記のク体、ヒドロキシアルをルロース、ヒドロキシアロルボキシメチルとルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルとルロース、エチルセルロース、カルボキシメテルとルロース、カルボキシステース等)、及び中和剤(例:ジインで化ナーリースを)を加え、即値4~8、好ましくは5~0ム剤を得ることができる。

以下、ゲル状クリーム剤の製造例の一つを示す。
(A) ケトプロフェン 0.1~10重量%、紫外線吸収剤 0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤 0.01~5重量%を高級脂肪酸エステル 25重量%以下と低級アルコール 40重量%以下の混合物に溶解し、更に防腐剤 0.5重量%以下、乳化剤5重量%以下を加える。一方、(B) 水にゲル化剤 0.5~5重量%を加えて膨潤させ、次いで(B)

を (A) に加えてホモミキサーで均一に乳化させ、 乳化後中和剤を添加し、pH値を 4~8 に調整する と本願発明のゲル状クリーム剤が得られる。

次に、湿布剤について述べる。湿布基剤、例え ば増粘剤 (例:ポリアクリル酸ソーダ、ポリアク リル酸,ポパール,ポリピニルピロリドン,ポリ エチレンオキサイド、ポリピニルメタアクリレー ト等の合成水溶性高分子、アラビアゴム、デンプ ン。ゼラチン等の天然物、メチルセルロース。ヒ ドロキシプロピルセルロース。アルギン酸、アル ギン酸ナトリウム,アルギン酸アンモニウム,カ ルポキシメチルセルロースナトリウム等)、湿潤 剤(例:尿素、グリセリン、プロピレングリコー ル、プチレングリコール、ソルビトール等)、充 境剤 (例:カオリン、酸化亜鉛、タルク、チタン・ ベンナイト,エポキシ樹脂類,有機酸(クエン酸, 酒石酸,マレイン酸,無水マレイン酸,コハク酸 等)。カルシウム。マグネシウム。アルミニウム 等)、水、溶解補助剤(例:炭酸プロピレン。ク ロタミトン、ジイソプロピルアジベート等)、粘

次に、湿布剤の製造例の一つを示す。

(A) ケトプロフェン0.1~10重量%、紫外線吸収剂0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剂0.05~5重量%を溶解補助剂0.5~8重量%と混合溶解し均一なものとする。次に(B) 増粘剂5~20重量%、好ましくは10~15重量%を混潤剂5~40重量%、水10~80重量%に

混合分散溶解し、充填剤20重量%以下を加え均一な線合物とする。次いで(A)を(B)に加え混合し、均一な線合物を得る。この線合物を通常の方法で支持体上に展延堕布した後、その上に剝離被覆物を貼付することにより本願発明の混布剤が得られる。尚、支持体には伸縮性又は非伸縮性の布地、不機紙等から、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポエ塩化ビニリデン、シリコン加工紙等から適選択される。

次に、貼付剤について述べる。貼付剤用基剤は公知の高分子基剤 (例:メタアクリル酸エステル類、アクリルニトリル、酢酸ビニル、プロビオン酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合物でオンプレンゴム、ポリインブチレンゴム、ボリインブチレンゴム、スチレンーブタジエンニスチレン クリルゴム、スチレンーブタジエンニスチレンプロック共重合体、スチレンーイソブレン アンプロック共重合体等)、油脂又は高級脂肪酸 (例:アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バー

シック油、ラッカセイ油、オレイン酸、液動パラ フィン、ポリプテン等)、粘着付与剤(例:ロジ ン、ロジン変性マレイン酸、水板ロジンエステル 等)、かぶれ防止剤から選択されば当該基剤にそ の他の添加物(例デサリチル酸、サリチル酸メチ ル。サリチル酸グリコール、dl-カンフル、 L-メントール、チモール、ノニル酸ワニリルアモド。 トウガラシチンキ。ハッカ油、ペパーミントオイ ル、エイゾン[®]等)を必要に応じて加え、次に東 効成分であるケトプロフェンを配合し、更に繋外、 線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合し、 これを伸縮性又は非伸縮性の支持体(例:ポリプ ロピレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、 ポリアクリル、ポリウレタン、レーヨン、木綿ご エチレンー酢酸ビニル共量合体、布、不機布、不二 機紙等)に層延徳布した後。その上に創離被覆物 を貼付することにより本願発明の貼付剤を得るこ とかできる。尚、貼付剤の製造は過常公知の方法 に即じて簡単に行なえるものであり、又、配合組 成は公知の冷感又は温感貼付薬における薬効成分

をゲトプロフェン 0.1~10 重量がに置換し更に 紫外線吸収剤 0.01~5 重量が又は必要に応じ抗 酸化剤 0.01~5 重量がを配合することにより本 顕発明の賭併剤を得るごとができる。

次に、坐棄について送べる。坐乗用基列として は、従来公知の坐棄基剤、つまり、親油性基剤、 水溶性基剤、乳剤性基剤の中より適宜、選択使用 される。

又、必要に応じて配合される感加剤として、局所麻酔薬、殺菌剤、抗ヒスタミン剤、局所収れん剤、サルブデ剤、抗生物質、振傷治療薬、界面活性剤、ビタミン類、生薬エキス、胆汁酸類、防腐剤、臓形剤、吸収促進剤、アミブ酸等をが用いられる。

尚、坐東用基別は例えば、カカオ脂、水素添加ラッカセイ油、水素添加ヤシ油等の合成油脂性基別、ボリエデレングリュール類、モノレン、ツウイン、ブルロニック等の水溶性基剤から選択され、当該基剤に乗効成分であるケトプロブェン0.1~10重量分、繁升級吸収剤0.01~5面量分、更

特開昭60-155111(22)

に必要に応じ抗酸化剤 0.01~5重量%配合する ごとにより、本願発明のケトプロフェン含有坐薬 製剤を得ることができる。

高こ上記処方例及び製造例は単なる一例であり 当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニ メント剤は得ることができるものである。又、配 合組成においても公知のリニメント 初の薬効成分をケトプロフェンに置換し、ぞれに紫外線吸収利を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント 別を得ることができる。尚、本願ののリニメント 別において必要に応じ pB調整の為の中和ルポリマー、 といれない ロース、カルボキシピニルポリマー、 かぶれ防止剤、 又はその他の添加物 (例:サリチル酸、サリチル酸、サリチル酸、サリチル酸 クリコール、 ピーメントール、 カンフル・アミド・チェール・クロタミトン、エイソンの 良酸プロピレアジベート等)を配合することもできる。

又、点眼剤及びエアゾール剤等においても、紫 外線吸収剤 0.01~5重量%、又は必要に応じ抗 酸化剤 0.01~5重量%を、配合することにより 本願発明の点眼剤、エアゾール剤を得ることがで きる。

尚、これらの製造方法は従来公知の方法で十分

であり、又配合組成は公知の製剤における薬効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を配合することにより本願発明の前記製剤を得ることができる。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェン合有の外用製剤に、紫外線吸収剤及び必要に応じて抗酸化剤を配合することを特徴とするものであるが、本願発明によると有効成分であるケトプロフェンの光分解を防止できるので下記のような効果を有するものである。

- 1. 光の影響によって発生する分解物が著しく 抑制される。
- 2. 着色防止効果が顕著である。
- かゆみ、かぶれ及びその他の皮膚アレルギー等の副作用が著しく緩和される。
- 4. 皮膚吸収による皮膚毒性が低くなる。
- 5. 光照射における皮膚損傷等の副作用が著しく緩和される。
- 6. 長期間保存しても製剤が安定に保たれ、変質することがなく、且つ使用感等が最初の

状態で常に保たれる。

扨、ここで本願発明に関連する従来技術について説明すると、ケトプロフェンを含有する外用製剤において紫外線吸収剤又は必要に応じて抗酸化剤を配合した例、又はそれを示唆した例は世界になく、安定化という目的の為にこれを配合したのは本願発明者が最初になし得たことである。

以下、前述した本願発明の効果をさらに説明するため試験例を、又本願発明を更に具体的に説明するため実施例を示す。

試験例1

2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0 重量%のゲル剤を実施例1に記載された方法で得た。これらのゲル剤をガラス板に薄く塗布したのち、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表1に示す。

	
ゲル剤の種類	ケトブロフェンの 残存率(%)
0 %2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	2 3
0.1 %2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンソ フェノン配合のゲル剤	2 9
0.2 % 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾ フェノン配合のゲル期	4 4
0.5 % 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾ フェノン配合のゲル剤	7 4
1.0 % 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシペンプ フェノン配合のゲル初	9 0

試験例2

後述する実施例1のゲル剤と、実施例1に記載 の方法と同様の方法で製造した2ーヒドロキシー 4ーメトキシベンゾフェノンを配合していないゲ ル剤を、各々透明のガラス容器に入れ日光にあて、 1日, 3日, 5日, 7日間後の着色の度合を観察

フェノール各1.0重量%配合した軟膏剤、紫外線 吸収剤又は抗酸化剤を配合しない軟膏剤を得た。 これらを室温にて室内(直射日光を受けにくい場) 所)に1週間放置しその後ケトプロフェンの残存。 量を液体クロマトグラフィーによって測定した。 その結果を表3に示す。

表 3

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの 残存量 (%)
シノキサート配合の軟膏剤	7 3
2.2 - ジヒドロキシー 4 - メトキシベングプェノン配: 合の歓音剤	8 3
アントラニル酸メチル配合 の軟膏剤	6 3 -
2 ヒドロキシー 4 メト キシベンゾフェノン配合の 軟膏剤	8 7
pージメチルアミン 安息香酸 2ーエチルヘキシル配合の軟膏剤	6.4
・2 - ヒドロキシニ 4 - メト キシベンゾフェノン - 5 - スルホン酸配合の軟膏剤	8 0

した。その結果を表2に示す。

麦 2

試料 期間	実施例 1 のケル剤。	2 - ヒドロキシー 4 - メトキシペンゾフェノン を配合していないゲル剤
1 B	変化なし	微黄色
3 ⊟	変化なし	黄色
5日	変化なし	黄色
7 B	微黄色	黄褐色

試験例3

実施例16に記載の方法と同様の方法で、シノ キサート、2.2'ージヒドロキシー4ーメトキシベ ンゾフェノン、アントラニル酸メチル、2-ヒド ロキシー4-メトキシベンソフェノン、p-ジメ チルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、2-ヒ ドロキシー4ーメトキシベンゾフェノンー5ース ルホン酸、サリチル酸フェニルの各種紫外線吸収 剤を1.0重量%配合した各種軟膏剤、2-ヒドロ キシー4ーメトキシベンソフェノン及びェートコ

トプロフェンの 残存量 (%) ゲル剤の種類 サリチル酸フェニル配合の 軟膏剤 2 - ヒドロキシー 4 - メト キシベンソフェノン及び r ートコフェロール配合の軟 脅剤 9 5

2~ヒポロキジー44年914 ギシベンソフェノン の配合量が0%: 0.1%: 0.2%: 0.5%: 1.0 %重量%の各種製剤を実施例に示した方法で得た。 。これらの製剤をガラス板に館布又は貼付し、直 射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、 8 時間 後のケトプロフェンの残存率(%)を液体クロマ トグラフィーによって側定した。その結果を表す に示す。同じ

妻 4

実施例	2 - ヒベンソ	ドロキ	シー 4 ンの面	- メト	キシ (%)
, -	0. 0	0. 1	0. 2	0.5	1. 0
実施例29の製剤	3 5	3 9	5 0	7 5	8 8
実施例13の製剤	2 4	2 7	3, 9	6 5	7 7
実施例30の製剤 (湿布剤)	8 0	8 2	8 5	9 4	9 5
実施例40の製剤 (エアゾール)	3 0	3 4	5 1	100	8 3
実施例52の製剤 (貼付剤)	16 9	7 4	8 0	8 8	9 1

4

実施例

カルボキシピニルボリマー (ハイピス和光 I O 4:和光純東工業 脚製) 2部を精製水 2 5部に膨潤させた。これに、エチルアルコール 4 0部及びジィソプロピルアジベート 2部にケトプロフェン

3部及び2ーヒドロキシー4ーメトキシベンソフェノン0.5部を溶解した溶液を加え機拌した。更に、これにヒドロキシブロピルセルロース2部をプロピレングリコール15部に溶解したものを加えて機拌した後、ジイソプロパノールアミン2.5部を精製水8部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分機拌して消炎鎮痛ゲル剤をえた。

実施例2

カルボキシピニルボリマー(ハイピス和光104:和光純菜工業時製)1.5部を精製水25.1部に彫潤させた。これにエチルアルコール20部及び炭酸プロピレン10部にケトプロフェン1部及び2-ヒドロキシー4-メトキシベンソフェノン0.2部を溶解した溶液を加え提神した。さらにヒドロキシブロピルセルロース2部をプロピレングリコール30部に溶解したものを加えて選神した後、トリエタノールアミン0.2部を精製水10部に溶解したものを加え全体が均一なにるまで十分提神して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例3

実施例 4

カルボキシビニルボリマー (ハイピス和光104:和光純東工業時製) 2 部を精製水21部に膨潤させた。これにエチルアルコール43部及びジィソプロピルアジベート3部にケトプロフェン2部及び2-ヒドロキシー4-メトキシベンプフェ

ノン0.5 部、更に r ートコフェロール1.0 部を溶解した溶液を加え 選拌した。更にヒドロキンプロピルセルロース 2 部をプロピレングリコール1.6 部に溶解したものを加え 選拌後、ジイソプロパノールアミン 2.5 部を精製水 7 部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分 選拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例5

 して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 6.

a l

カルボキシピニルボリマー(ハイピス和光104:和光純薬工業の製)1部を精製水25部に膨 潤させた。ごれにエタノール40部、プロピレン グリコール10部及びケトプロフェン1部、更に 2-ピドロキシー4-メトキシベンゾフェノン 0.5部を溶解した溶液を加え機拌した。次にジイ ソプロパノールアミン1.1部を精製水21.4部に 溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分 優拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例7

カルボキシピニルポリマー (ハイピス和光104:和光純東工業録製) 2.2 部を精製水30部に 膨潤させた。これにエチルアルコール35部及び ジイソプロピルアジペート3部にケトプロフェン 3部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンプフェ ノン0.5部及びジプチルヒドロキシトルエン0.1

2 部を加え十分に機律分散を行なった。これに水酸化カリウム 0.0 7 部を精製水 4 5.6 3 部に溶解した溶液を機伴しながら加え、全体が均一になるまで機伴して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例10

ケトプロフェン3部をエタノール40部に溶解し、その中に2.4 - ジヒドロキシベンソフェノン(一般名:ベンソレゾルシノール)1部、プチレングリコール10部、セパシン酸ジエチル2部、メチルセルロース0.8部を加え十分に慢拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水43.13部に溶解した溶液を慢拌しなから加え、全体が均一になるまで十分慢拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例11

ゲトプロフェン 2 部をエタノール 4 9 部に溶解 し、その中に 2 ーヒドロキシー 4 ーメトキシベン ソフェノン 0.6 部、アジピン酸ジィソプロピル 部を溶解した溶液を加え提拌した。

更に、これにヒドロキシブロビルセルロース1 部をプロビレングリコール13部に溶解したものを加え攪拌した後、ジイソプロバノールアミン3 部を精製水9.2部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消化鎮痛ゲル剤を得た。

実施例8

ケトプロフェン 7 部をエタノール 5 2 部に溶解せしめ、その中に 2 ーヒドロキシー 4 ーメトキシベンゾフェノン 1 部を加えた。次にジイソプロピルアジベート 4 0 部を加え、全体が均一になるよう十分に攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 9

ケトプロフェン1部をエタノール38部に溶解し、その中に2-ヒドロキシー4-メトキシベンプフェノン05部、プロピレングリコール12部、メチルセルロース08部及びセパジン酸ジエチル

30年、アートコフェロール1部及びヒドロキシプロピルセルロース1.5部を加えて提择分散させ、更に、これに水15.9部を加え、全体が均一になるまで提择して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例12

ケトプロフェン0.5部、プロピレングリコール10部、2-ヒドロキシー4-メトキシペンゾフェノン0.2部、モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10 B. 0.) 10部、クロクミトン0.5部にアセトン20部、エチルアルコール20部を加えケトプロフェンを溶解したのち、水10部を加え、更にエタノールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤をえた。

実施例13

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4-メ トキシベンゾフェノン0.5部、r-トコフェロール1部、クロタミドン1部及びポリエチレングリコール400を10部、更にエタノール50部を

DANKERSKI II. L. T. B.

加えてケトプロフェンを溶解したのち、水 5 部を加え、更にイソフロビルアルコールを加えて全量を100 部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

2

実施例14

ケトプロフェン 2 郎、2. 2 - ジヒドロキシー 4 - メトキシベングフェノン 0. 7 郎、モノラウリン酸ポリエチレングリコール (10 E. 0.) 1 5 郎、クロタミトン 2 部、アジピン酸ジイソプロピル 4 部に、8 - アセチル化庶糖変性アルコールを加えて全量を 1 0 0 部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 1:5

ケトプロフェン1部、プロピレングリコール 10部および2-ヒドロキシー4-メトキシベン プフェノン0.5部にエタノール7.0部を加えケト プロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更に エタノールを加えて全量を100部とし、消炎鎮 痛リニメント剤を得た。

実施例 1 8

ケトプロフェン1部、2.2-ジヒドロキシー4-メトキシベンソフェノン0.5部、ミリスチン酸イソプロピル10部、鯨ロウ4部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン82.5部を混合した。以下、実施例16と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例19

ケトプロフェン 5 部、 2 - ヒドロキシー 4 - メ トキシベンプフェノン - 5 - スルホン酸 1 部、 セ パシン酸ジエチル 1 0 部、鯨ロウ 5 部、ポリオキ シエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム 5 部、白色ワセリン 7 3.9 5 部、パラオキシ安息香 酸ブチル 0.0 5 部を混合した。以下、実施例 1 6 と同様な方法で消炎鎮痛飲育剤を得た。

実施例20

(A):ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ステアリル

実施例16

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.5部、セバシン酸ジエチル1.0部、鯨ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン81.45部、パラオキシ安息香酸プチル0.05部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。透明融解液となった後、ホモミキサーで全体が均一になるよう混合した。その後覺挫しながら室温まで冷却して油性の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

实施例17

ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンソフェノン1部、r-トコフェロール1部、セバシン酸ジエチル10部、鯨ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム4部、白色ワセリン75.95部、パラオキン安息香酸ブチル0.05部を混合した。以下、実施例16と同様な方法で消炎鎮痛軟育剤を得た。

アルコール 4 部、流動パラフィン 4 部、セクノール 4 部、白色ワセリン 1 5 部、ポリオキシエチレンセチルエーテル 2 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.2 部を混合し、加熱融解して 4 0~1 0 0 c に保った。

一方、(B):水69.3部を40~100でに保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで提伴混合し、乳化した。 乳化後、よく提伴しながら室温まで冷却して乳剤 性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例21

(A):ケトプロフェン3部、2.2 ージヒドロキシー4ーメトキシベンゾフェノン1部、rートコフェロール1部、セトステアリルアルコール10部、流動パラフィン5部、白色ワセリン10部、ポリオキシエチレンラウリルエーテル2.5部、パラオキシ安息番酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。

一方、 (B):水67.3部を40~100℃に

保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで微律混合し、乳化した。 乳化後、よく機律しなから室温まで冷却して乳剤 性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例22

(A):ケトプロフェン5部、2ーヒドロキシー 4ーメトキシベンソフェノン-5ースルホン酸
0.8部、セタノール4部、ステアリルアルコール 4部、白色ワセリン15部、流動パラフィン4部、ポリオキシエチレンセチルエーデル2部、パラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱酸解して40~100℃に保った。

一方、(B):水65部を40~100でに保 ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサー で全体が均一になるまで攪搾混合し、乳化する。 乳化後、よく攪搾しながら室温まで冷却して乳剤 性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

The state of the state of

リエチレジグリコールモノステアレート (ニッコールMYS-40 (日光ケミカルズ社製)) 1部、パラオキシ安急香酸リテル 0.2 部を混合した。 これを前配の水を膨高させた分元 京年シピニ元 果リマーに添加し、ホモミギサーで均一に乳化した。 乳化後、ヤシ油脂肪酸シェタノールアミト 3部を水 1 1部に溶解したものを添加し、全体が均一になまるで十分に健神して消炎鎮擂タリニュ剤を得た。

AND THE PROPERTY.

実施例25

カルボキシビニルボリマー (ハイビス和光104 (和光純東工業製)) 1部を水55部に膨凋させた。一方、パルミチン酸イソプロビル10部、セパシン酸ジエチル10部、2.2 デジビドロギシー 4-メトキシベングフェブジ0.2 部及びデートコフェロール0.5 部を混合し、これにゲトプロフェン1部を溶解した後、更に、ボリボギシエチレンセチルエーテル(ニッコールBC-20TX(日光ケミカルズ社製)) 2部、炭酸プロビレン

実施例23.

(A):ケトプロフェン1部、シノキサート0.8 部、ジーtertープチルヒドロキントルエン0.5部、セクノール4部、白色ワセリン10部、渡動パラフィン7部、ボリオキシエチレンオレイルエーテル2部、パラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40~1.00℃に保った。

一方、(B):水745部を40~100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミギサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。 乳化後、よく攪拌しながら宝温まで冷却して乳剤 性基剤の消炎額痛軟膏剤を得た。

実施例24

カルボキシビニルボリマー (カーボボール 9 4 0 (グッドリッチケミカル社製)) 1部を水 6 5 部に影濶させた。一方、ミリスチン酸イソプロピル 1 0 部とエタノール 5 部及び 2 - ヒドロキシー4 - メトキンベンヴェノン 0.8 部を混合し、これにケトプロフェン 3 部を溶解した後、更に、ポ

2. 医结合 医横立 A

実施例26

ケトプロフェン1 部をグリセリン5 部に整圏し、ガルボキシビニルボリマー(カーボボール940 パクッドリッチケミカル社製)) 1 部、精製水 8 9.1 部を加えて投控、 脳間させた後、 ジイソフェン0.4 部を加えてゲルルできていた。 でれに中頃脂肪 3 部 及び 2 ー ヒドロキシー 4 ーメトキシベンフェノン0.5 部を添加混合して、消炎鎮備クリーム剤を得た。

実施例27

(A):ケトプロフェン1部をハッカ油1部に

50~80でに加温して溶解した。これにステアリン酸 5 部、セタノール 5 部、流動パラフィン15部、白色ワセリン 3 部、ポリオキシエチレンソルピタンモノステアレート 2 部、ソルピタンモノステアレート 0.6 部及びパラオキン安息香酸プロピル 0.05 部を加え、これを水浴上で約50~80でに加温し、混合した。

一方、(B) パラオキシ安恵香酸メチル0.05 部、2-ヒドロキシー4-メトキンベンゾフェノン0.5 部、トリエタノールアミン1:0 %水溶液3 部、ラウリル硫酸ナトリウム 0.1 部及び精製水63.7 部を水浴上で50~B0 でに加温し、溶解した。(B) を(A) 溶液に加え、十分に役搾したあと冷却して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 2 8

(A):グリセリンモノステアレート20部、ボリポキシエチレングリセリルモノオレエート4部 を混合し、50~70でに保ちながらかきませ、 これにケトプロフェン5部、ブチルハイドロキシ アニソール 0.0 2 部及び 2 ーヒドロキシー 4 ーメトキシベンゾフェノン 1 部を加えよく混合した。一方、 (B):精製水 6 2.8 3 部にバラオキシ安息香酸メチル 0.15 部を溶解し、 グリセリン 7 部を加えた。 (B)に (A) の油層を少しずつ加え、全体が均一になるまで十分に置拌して消炎額

実施例29

痛クリーム剤を得た。

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンソフェノン0.5部、イソプロピルミリステート10部に溶解し、更にエタノール5部、カルボキシピニルボリマー1.5部を精製水50部に彫凋したもの及びボリオキシエチレン(55)モノステアレート1部を精製水10部に溶解したものを添加して均一になるまで十分慢拌した。その後、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド3部を精製水10部に溶解したもの、及び精製水8部を加え、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例30

(A):ゼラチン 5.部、ソルビトール 1 0 部、カオリン 7 部、特製水 4 4 部を混合機内に入れ、約50~60でにて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセリン 2 5 部、ポリアクリル酸ソーダ 3 部、カルボキシメチルセルロース 3.5 部の分散液を投入し、健拌混合し均一な練合物を得た。

(B):水浴上にてクロタミトン1部、2-ヒドロキシー4-メトキンベンゾフェノン0.5 部及びケトプロフェン1部を加温混合預拌し、均一な溶解液を得た。次に(A)に(B)を投入、復拌し均一な練合物を得た。これを展延機を用いて厚さ2mに堕布、この後ポリプロピレンフィルムに覆い、所望の大きさに切断して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例31

精製水 4 6.5 郎、ゼラチン 8 部、ケイ酸アルミニウム 1 0 部、ポリビニルアルコール 3.5 部を混

合機内に入れ、約50~60でにて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ闢製しておいたグリセリン25部、カルボキシメチルセルロース3部の分散液を投入、微拌混合し、均一な練合物を得た。次にこの混合物にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンフェノン1部を投入、微拌混合し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて厚さ1 mm に盤布、この後ポリエチレンフィルムにて侵い、所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例32

(I)ケトプロフェン	1	部
(2) ゼラチン	6	er
(3) ポリビニールアルコール	1	部
⑷ポリアクリル酸ナトリウム	. 3	部
(5)カルボキシピニルポリマー	5	部
(6) 2-ヒドロキシ-4-		
メトキシベンゾフェノン	0. 5	部
のグリセリン	4 4. 5	部

			~ · · · ·	
(8) 水			39	部
	合. 計.	1	0 0	₿B.

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消化鎮痛温布剤を得た。

実施例33、

合 計	1 '0	0	٠	部
<u>切水</u>	6	4.	0	部
メトキシベンゾフェノン	•	1		郇
(6) 2. 2 - ジヒドロキシー 4 -	•			
(5) ゼラチン		4		部
(4) グリセリン	2	4		部
(3)硫酸アルミニウム		1		部
(2)ポリアクリル酸		4	٠.	部
(1)ケトプロフェン	•	2		部

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮瘤温布剤を得た。

(5)カオリン	5 .2	部
(6) グリセリン	4.1	部
A 21		

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛混布剤を得た。

実施例36

(1)ケトプロフェン		1	翻
②ベンジルアルコール		:1	邮
③ポリソルベート80		2	. · .翻: .
(4) 2 ーヒドロキシー 4 ー			
メトキシベンブフェノン		0.	5 BB
G)酸化亜鉛		.8	部
(6)ポリエチレングリコール400		. 3	部
切ぜラチン		3	翻
御ポリアクリル酸ナトリウム		1	88
例ソルビット液 (7.0 %)。	1	5	8 B
匈グリセリン	1	0	鄒

(1) カルボキシピニルポリマ:

実施例34

合計	1	0:	0	部
77)水		1	3	部:
メトキシベンゾフェノン ・			2	部
(6) 2 - ヒドロキシー 4 -				
(6)ケトプロフェン	•		5	部
(4) プロピレングリコール			8	er
(3) ツウイーン80		7	0 .	部:
(2)トリエタノールアミン			1	部
(1)ポリアクリル酸チトリウム			1	鄒

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛混布剤を得た。

実施例35

(1)ケトプロフェン	:	0. 5	部
(2)ハッカ油		3	88 %:
(3) 2. 2'ージヒドロキシー4ー		٠:	•
メトキシベンソフェノツ `・		0. 5	部
(4) サリチル酸グリコール	٠.	3	88 .,

(2)カルボキシメチルセルロース

 ナトリウム
 2 部

 (2)精製水
 5 2. 5 部

 合計
 1 0 0 部

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛盈布剤を得た。

実施例37

ポリエチレングリコールモノステアレート 2.3 5 部、さらしミツロウ 7 部に中鎮脂肪酸トリグリセリド 8.5.1 5 部を加え、約60~70℃に加退し溶解混合した。これにケトプロフェン 5 部、2ーヒドロキシー 4ーメトキシベンソフェノン 0.5 部を加え、更に 75~85℃まで加温し、攪拌しながら完全に溶解させた。溶解後、直ちに 40℃前後に急冷し、間温度に保ちながら脱泡した後、ソフトゼラチンカブセル充毀機を用いてカブセル充毀して、消炎鎮痛坐剤を得た。

特開昭60-155111 (30)

実施例38

Signature Company of the A

ボリエチレングリコール 4 0 0 を 5 部、 さらし ミツロウ 8 部、ソルピタンセスキオレエート 3.49 部に中鎖脂肪酸トリグリセリド 8 0 部を加え、約 6:0 ~ 7 0 でに加温し、溶解混合した。これにケ ドプロフェン 3 部、2 ~ ヒドロキシー 4 ~ メトキ シベンソフェノン 0.5 部、ジブチルヒドロキシト ルエン 0.0 1 部を加え、更に 7.5 ~ 8.5 でまで加 温し、攪拌しながら完全溶解させた。以下、実施 例 3 7 に記載と同様な方法で消炎鎮瘤坐剤を得た。

実施例 3.9

カンフル4.5部、メントール4部、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシー4-メトキンベンプフェノン1部をエタノール32.5部に溶解し、これに水26部を加えたものをエアゾール容器に充塡し、次いでタルク4部を加えた原液を調製し、噴射剤としてジメチルエーテル13部と液化石油ガス12部との混合物を圧入したのち、ステム孔径0.4mm4のパルプ孔径0.6mm4ペーパータップ

実施例40

カンフル4.5 部、ジフェンヒドラミン 0.4 部、メントール4.5 部、ケトプロフェン 1 部、2 ーヒドロキシー 4 ーメトキシベンゾフェノン 0.5 部及びェートコフェロール 1 部をエタノール 3 0.1 部に溶解し、これに水 2 4 部を加えたものをエアゾール容器に充塡し、次いでジメチルエーテル 2 5 部と液化石油カス 9 部との混合物を圧入した。以下、実施例 3 9 に記載と同様な方法で消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

径 0. 4 mp ø の バルブを装着し、次いで孔径 0. 4 mp

φのメカニカルブレークアップ付のボタンを装着

して消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例41

ケ	ŀ	ブ	0 7	7 -	ε ν		u.	1	qa	
2	_	٤	F	3 =	キシー 4 ー					
×	ŀ	+	シー	< :	ソゾフェノン				æß	
白	色	ヮ	也!	, :	y	1	0	·	앪	

<u>流動パラフィン</u> 8 9. 8 5 部 全登 1 0 0 部

上記各成分を均一になるまで攪拌して、消炎鎮 痛点眼剤を得た。

Superior State of Section 1999

実施例42

· 全量	100 88	
水	残量	
メトキシベンソフェノン	0. 1 e b	
2-ヒドロキシー4-		
ホウ砂	適量	
ホウ 酸	1. 6 gb	
ケトプロフェン	0.5 部	

上記各成分を均一になるまで設律し、pH7.4の 消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例43

ケトプロフェンナトリウム	0. 5	部
2 - ヒドロキシー 4 -		
メトキシベンゾフェノン		

 アルギニン
 0.1 部

 1 N 塩酸
 0.3 2 部

 水
 適量

 全量
 1 0 0 部

上記各成分を均一になるまで提拌して、pII7.4 の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 4 4

スチレン・イソプレン・スチレンテレブロック 共重合体(カリフレックスTR1107. シェル 化学社製)12部. スチレン・イソプレン・スチレンラジアルテレブロック共重合体(ソルプレン μ18. フィリップス・ベトロリアム社製)8部. 水添ロジンエステル(エステルガム H. 荒川化学 製)12部. ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキード2号-N. 荒川化学製)3部. 流動パラフィン(クリストール355. エッソスタングード石 油製)57.5 部を窒素ガス気流中で溶解し、この 溶解物(約150℃)を約120℃まで冷却した 後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシー4 ーメトキシベンゾフェノン2.5 部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて不機 市上に厚さ約5.0 μに展延した後、離型処理を施 した剝離紙で優い所望の大きさに切断して消炎鎮 瘍貼付薬を得た。

実施例 4 5

Land of the Albert

スチレンーイソプレンースチレンテレプロック 共重合体(カリフレックスTR1107、シェル 化学社製)225部、流動パラフィン(和光純薬 製)435部、水添ロジンエステル(エステルガ ム日、荒川化学製)28部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物(約150℃)を約120℃まで冷却した後、ケドプロフェン5部及び2一ヒド ロキシー4ーメドキシベンプェノン1部を添加、 混合して均一なものとした。これを展延機を用いて また後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさ に切断し清炎鎮痛貼付薬を得た。

\$P\$《福州路》第二十四天第二十二十四

実施例 4 8

スチレン-イソプレン-スチレンラジアルテレプロック共重合体 (ソルプレン418. フィリップス・ペトロリアム社製) 28.5 部、流動パララィン (クリストール355, エッソスタンダード石油社製) 37.5 部、水添ロジンエステル (全ステルガムH. 荒川化学製) 23部、ロジン変性マ

実施例46

スチレンーイソプレンースチレンテレブロック 共重合体(カリフレックスTR1107.シェル 化学社製)20部.流動パラフィン(クリストール355,エッソスタングード社製)40部.水 添ロジンエステル(エステルガムH.荒川化学製) 12部,ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキード 2号ーN,荒川化学製)18部を窒素ガス気に中で溶解し、この溶解物(約150で)を約120 で溶解し、この溶解物(約150で)を約120 でに冷却した後、ケトプロフェン5部.2ーヒドロキシー4ーメトキシベンブフェノン1部及びで ロキシー4ーメトキシベンガフェノン1部及のないでは ロキシー4ーメトキシベンガフェノン1部及びて ートコフェロール4部を緩を用いてスラしたほグで ののは、離型処理を施したボリブロ りの4に展延した後、離型処理を施したボリブロ りの4に展延した後、離型処理を施して消 炎鏡痛貼付薬を得た。

実施例47

· スチレンーイソプレンースチレンテレプロック 共重合体(カリフレックスTR1107. シェル

事施例49

二、分黃海

この溶解物(約150℃)を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4 ーメトキシベンプフェノン-5-スルホン酸1部 を添加、混合して均一なものとした。これを展延 機を用いて起毛布上に厚さ約90μに展延した後、 ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断 して消炎鎮痛貼付薬を得た。

Committee & American Street

実施例 5.0

And Spirit at 1965

スチレンーイソプレンースチレンラジアルテレプロック共重合体(ソルプレン418.フィリップス・ペトロリアム社製)1:6部、スチレンーブタジエンースチレンラジアルテレブロック共重合体(ソルプサンTー4:14、日本エラスドマー社製)1:5部、流動パラブィン(クリストール 7-0、エッソスタンダード石油社製)41.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキード2号ーN、荒川化学製)25部を窒素ガス気流中で溶解し、ごの溶解物(約150℃)を約120℃に冷却じだ後、ケトプロブェン3部、2-ヒドロキシー4-メ*ト

キンベンプフェノン1.5部、 & ーメントール6.5 部、d1ーカンフル5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の上に厚さ約1mに展延した後、表面をセロフェンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例51

スチレンーイソプレン・スチレンラジアルテレプロック共重合体(ソルプレン418, フィリップス・ペトロリアム社製)21部、流動パラフィン (和光純薬製) 45.5部、ロジン変性マレン 破樹脂(マルキード2号ーN、荒川化学製)20部、水添ロジンエステル(エステルがム日、荒川化学製)2部を窒素ガス気流中で溶解し、この海線(約150℃)を約1.20℃に冷却した。2、ケトプロフェン4部、20℃に冷却ランエキス4.5 部を添加、混合して均一なものとに厚さ約1mmに展延した

後、表面をポリエチレンフィルムで侵い所望の大 きさに切断して消炎鎮瘤貼付策を得た。

实施例52

スチレンーイソプレンースチレンテレブロック共通合体(カリフレックスTR-1107・シェル化学社製)35部、流動バラフィン(クリストール-355・エッソスタンダード社製)35部・水添ロジンエステル(エステルガムH・荒川化学製)165部を窒素ガス気流中で溶解し、このたり160円では、ハッカ油3部・ケトプロフェン2部・1・トコフェロール3部・ピーメントール3部・ローカンフル1部・チモール0.5部を添加、混合したドローカンフル1部・チモール0.5部を添加、混合したカンフェルムに整布した。これを展延機を用いて25μボリエステルフィルムに整布した。切って消炎の増貼付策を得た。

実施例53

カルボキシピニルボリマー(カーボボール 9 4 0 (グッドリッチケミカル 1 1 8 部を配。 2 ー オール 1 0 のののでは、 2 ー カール 1 0 のののでは、 2 ー カール 1 0 のののでは、 3 ののでは、 3 ののでは、 4 ー カール 1 ののでは、 4 ー カール 1 ののでは、 5 部のでは、 4 ー カール 1 ののでは、 5 部のでは、 5 ののでは、 5

実施例54

カルボキシビニルポリマー (カーボポール 9 4 0 (グッドリッチケミカル社製) 3 1部を水 54.3

特開昭60-155111 (33)

郎に彫凋させた。一方、セパシン酸ジホソプロピ ル10部、2-ヘキシルデカノール10部、1.3 - ブチレングリコール 5 部、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 (ニッコール。 H C O - 6 0) 5 郎を混合し、これに 2 - ヒドロキシー 4 -メトキシベンゾフェノン 0.5部、パラオキシ安良 香酸メチル0.2部,及びケトプロフェン3部を加 え、70~80℃に加熱溶解した。これを室温ま で冷却した後、前記の水に膨潤させたカルボキシ ピニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に 乳化した後、ジイソプロパノールアミン1部を水 10部に溶解したものを添加し、全体が均一にな るまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例55

ケトプロフェン3部をリナリル変性アルコール 35部に溶解し、その中に2-ヒドロキシー4-メトキシペンゾフェノン1部、ポリオキシエチレ ンオレイルエーテル 5 部、ハッカ油 0.5 部を加え、 奥に精製水を加えて全量を100部とし、全体が

均一になるまで十分優搾して消炎鎮痛リニメント 剤を得た。

実施例56

(A) :ゼラチン5部,ソルピトール10部,ポ リピニルアルコール3部、カオリン5部、精製水 44.4部を混合機内に入れ、約50~60でにて 溶解、均一なる分散液を得る。これにあらかじめ 餌整しておいたグリセリン25郎、ポリアクリル 酸ソーダ3部,メチルピニルエーテル無水マレイ ン酸共重合体3部の分散液を投入し、環搾混合し 均一な線合物を得た。

(B):水浴上にてハッカ油1部, 2-ヒドロキ シー4ーメトキシベンプフェノン 0.5 部及びケト プロフェン 0.1部を加温混合し均一な溶解液を得

次に(A)に(B)を投入、提押し均一な練合 物を得た。これを展延機を用いて厚さ1m(メリ ヤス布地)に盤布。この後ポリプロピレンフィル ムにて覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布

割を得た。

手統補正費

昭和 60 年 3 H

特許庁長官



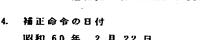
- 1. 事件の表示 昭和58年 特許願第197383号
- 発明の名称
- 安定なケトブロフェン含有外用製剤 補正をする者
 - 事件との関係 特許山駒人 佐賀県島栖市田代大官町408 番地(南841) 住所

化裹者 1₿

> (連絡先 龠 09428-3-2101 山川秀槻)

- 昭和 60 年 2 月 22 日 (昭和 60 年 3 月 5 日 歳 送)
- 5. 補正の対象 昭和60年1月18日付提出の手続補正書の補正の対象の欄
- 補正の内容 別紙の通り

特許出顧人



手統補正醬 (自発)

昭和 60 年 1 月 18 日

特許庁長官 志賀 学 閣

- 事件の表示
 昭和58年 特許願第197383号
- 2. 発明の名称 安定なケトプロフェン含有外用製剤
- 4. 補正命令の日付 自発
- 5. 補定の対象 (1. 1987年) (1. 1977年) (
- 6. 補正の内容 別紙の通り

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.